

精巣腫瘍患者の造精機能障害とestrogen産生動態に関する研究

著者	中角 尚誉
号	2627
発行年	1994
URL	http://hdl.handle.net/10097/21018

氏 名（本籍） ^{なか}中 ^{ずみ}角 ^{ひさ}尚 ^{よし}誉

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 2 6 2 7 号

学位授与年月日 平 成 6 年 2 月 23 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 62 年 3 月 25 日
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 精巣腫瘍患者の造精機能障害と estrogen 産生動
態に関する研究

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 折 笠 精 一 教授 矢 嶋 聰

教授 阿 部 圭 志

論文内容要旨

【目 的】

精巣腫瘍患者の精液所見は一般に不良であることが知られているがその原因は明らかでない。そこで、その原因を明らかにするため健側精巣および患側非腫瘍部精巣を組織学的に評価し、腫瘍重量、各種ホルモン値との関係を検討した。さらに、造精機能障害に関与していると思われた estrogen 産生動態について生化学的、免疫組織化学的検討を行った。

【対 象 と 方 法】

1. 精巣腫瘍患者の造精機能に関する検討。

a. 治療前の精巣腫瘍患者 40 例 {seminoma 症例 (以下 S) 16 例, non-seminoma 症例 (以下 NS) 24 例} を対象とし、治療前に精液検査を行った。b. 病理組織学的検討。精巣腫瘍患者 36 例 (S11 例 NS25 例) を対象とし、健側精巣および患側精巣 (腫瘍近傍と腫瘍より離れた部位) の Johnsen's mean score count (以下 JSC), 精細管径, 精細管壁厚, Leydig 細胞の占有率を測定した。

2. 内分泌学的検討。

a. 患側精索静脈, 肘静脈採血による局所および全身におけるホルモン測定。高位精巣摘出術時に患側精索静脈血, 肘静脈血を採取し、患側精索静脈血中 hCG, progesterone, DHEA, androstenedion, testosterone (以下 T), estradiol (以下 E_2), 肘静脈血中 LH, FSH, hCG, progesterone, DHEA, androstenediol, T, E_2 を測定した。

b. 精巣腫瘍および正常部精巣の免疫組織化学的検討。 E_2 に至るまでにに関するステロイド産生酵素, P450scc, 3β -HSD, P450c17, 17β -HSD, P450arom に対する polyclonal antibody を用いて精巣腫瘍および正常部精巣に免疫染色を行った。

c. Aromatase 活性測定。 3H -water 法を用いて精巣腫瘍および患側非腫瘍部 Aromatase 活性を測定した。

【結 果】

1. 精巣腫瘍患者の造精機能に関する検討。

a. 精液検査。精巣腫瘍患者の精子濃度の平均値は, S では $42.9 \times 10^6/\text{ml}$, NS では $17.6 \times 10^6/\text{ml}$ であり, NS において有意に精子濃度の低下を認めた。

b. 病理組織学的検討。患側精巣の特に腫瘍近傍において JSC の低下, 精細管径の狭心化,

精細管壁の肥厚が著明であったが、これらの変化は健側精巣にも認められた。S と NS の比較では、S に比し NS において JSC の低下、Leydig 細胞の増生といった変化が強い傾向が認められた。

2. 造精機能障害の原因に関する検討。

S, NS を含む 36 例の健側精巣の JSC と腫瘍重量、末梢血中 LH, FSH, hCG, T, E_2 との相関を検討した。その結果、腫瘍重量、hCG, E_2 との間に負の相関関係を認め、LH, FSH, T との間には有意の相関関係を認めなかった。以上の結果より、精巣腫瘍患者の造精機能障害には E_2 が関与している可能性が示唆された。

3. estrogen 産生の部位に関する検討。

a. 肘静脈血および患側精索静脈血中ホルモン測定による検討。 E_2 の平均値は S では肘静脈血 19.28pg/ml, 患側精索静脈血 264.26pg/ml, NS では肘静脈血 74.57 ± 81.56 pg/ml, 患側精索静脈血 3197.6pg/ml であった。また T, progesterone, DHEA, androstenedione, HCG においても NS の精索静脈血において最も高値を示した。

b. E_2 産生酵素の免疫組織化学的検討

NS の腫瘍部間質細胞において、25 例中 16 例に P450arom の発現が認められたが、S では 11 例全例認められなかった。腫瘍部位において P450arom 以外の酵素の発現は NS, S とともに認められなかった。非腫瘍部精巣と健側精巣では、Leydig 細胞において P450arom も含め検索した酵素全ての発現が認められた。

c. 組織内 P450arom 活性の測定。

腫瘍内 P450arom 活性は、NS : $4.027 \text{pmol/g} \cdot \text{f} \cdot \text{w/hr}$, S : $0.408 \text{pmol/g} \cdot \text{f} \cdot \text{w/hr}$ と NS において S より高い傾向を示し、免疫組織化学の結果と一致した。患側非腫瘍部精巣では、NS の非腫瘍部精巣 $14.647 \text{pmol/g} \cdot \text{f} \cdot \text{w/hr}$, S の非腫瘍部精巣 $1.979 \text{pmol/g} \cdot \text{f} \cdot \text{w/hr}$ と NS の非腫瘍部精巣は S の非腫瘍部精巣に比し有意に高値を示した。

【結 論】

精巣腫瘍患者、特に NS においては hCG 刺激により Leydig cell が増生し androgen 産生が亢進する。この過剰な androgen が、Leydig cell および腫瘍組織で活性亢進している aromatase により大量の E_2 に変換され造精機能低下を引き起こすと考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

精巣腫瘍は、PVB療法に代表される近年の化学療法の発達により生命予後が著明に改善した疾患の一つである。しかし、20-30才代に好発年令の一つのピークがあることより、精巣腫瘍患者の造精機能障害が問題となってきた。

精巣腫瘍患者の造精機能は治療前より低下していることが知られているが、その原因は未だ明らかにされていなかった。また非腫瘍部精巣の組織学的変化について詳細に検討した報告も、いままでのところ認められない。

本研究では、精液検査とともに非腫瘍部精巣と健側精巣の造精機能を Johnsen's mean score count を用いて score 化し検討した。その結果 non-seminoma (NS) では seminoma (S) に比し造精機能が強く障害されていること、腫瘍近傍で障害が強いが健側精巣にも造精機能障害が認められることを明らかにしている。さらに組織計測を行い、精細管基底膜の肥厚、精細管径の狭小化が認められること、NS では Leydig 細胞の増生が認められることを明らかにした。また造精機能障害の原因についても検討を行い、腫瘍重量、hCG と共に Estradiol (E_2) 値が強く関与することを指摘している。精巣腫瘍患者の造精機能障害について客観的基準を用いて詳細に検討し、その原因について一つの解答を出した点はこの研究の第一の優れた点であると思われる。

本研究のもう一つの優れた点は、この E_2 が産生される機序についても明らかにした点である。精巣腫瘍患者、特に NS において E_2 がしばしば高値を示すことは知られていたがその機序は明らかにされていなかった。本研究では、1. 患側精索静脈採血による hCG, E_2 , testosterone などのホルモン値の測定、2. 腫瘍部精巣、非腫瘍部精巣の抗ステロイド産生酵素抗体による免疫組織化学的検討、3. 腫瘍部精巣、非腫瘍部精巣の Aromatase 活性の測定、を行いこの問題を解決している。患側精索静脈採血では、NS で hCG, E_2 およびその基質である Androgen の産生が亢進していることを確認した。免疫組織化学的検討では、Androgen 産生に必要な全ての酵素は Leydig 細胞に存在し、これを estrogen に転換する Aromatase は非腫瘍部精巣の Leydig 細胞および NS の腫瘍間質に存在することを明らかにしている。最後に 3H -water 法を用い NS の腫瘍組織および非腫瘍部精巣では実際に Aromatase 活性が高いことを示し、免疫組織化学の結果を裏付けている。これらの結果より、NS では hCG 刺激により Androgen 産生が亢進し、この過剰な Androgen が Leydig 細胞および腫瘍間質の Aromatase により estrogen に転換されて造精機能障害を引き起こすことが明らかにされた。

以上、精巣腫瘍患者の造精機能障害を組織学的に検討し、その特徴および原因を明らかにした点、精巣腫瘍患者における estrogen 産生動態を明らかにした点から、本研究は博士論文に値するものと考えらる。